

EXTAVIA[®]
(betainterferona 1b)

Novartis Biociências SA
Frascos-Ampola com
Liofilizado + Seringas
Preenchidas
0,25 mg/mL

Bula Profissional

EXTAVIA®

betainterferona 1b

APRESENTAÇÕES

Extavia® 0,25 mg/mL – embalagem contendo 15 frascos-ampola com liofilizado de 0,3 mg de betainterferona 1b recombinante + 15 seringas de 2,25 mL preenchidas com 1,2 mL de diluente.

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola com o liofilizado é formulado de maneira a conter 0,3 mg (9,6 milhões de UI) de betainterferona 1b recombinante.

Excipientes: albumina humana e manitol.

Cada seringa preenchida com diluente contém 1,2 mL de solução de cloreto de sódio 0,54% para a reconstituição de Extavia® (betainterferona 1b).

Após a reconstituição, cada 1 mL da solução contém 0,25 mg (8 milhões de UI) de betainterferona 1b recombinante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Extavia® é indicado para:

- Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR)

Redução da frequência e gravidade das exacerbações clínicas em pacientes ambulatoriais (por exemplo, pacientes que podem andar por seus próprios meios) portadores de Esclerose Múltipla por surtos de exacerbação-remissão, caracterizada pela ocorrência de, pelo menos, dois episódios de disfunção neurológica durante o período precedente de 2 anos, seguidos de recuperação completa ou incompleta.

- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)

Redução da frequência e gravidade de exacerbações clínicas e diminuição da progressão da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes portadores da forma secundária progressiva tratados com Extavia® apresentaram retardamento de até 12 meses na progressão da incapacidade, mesmo considerando o período para atingir estágios altamente incapacitantes, ou seja, aqueles onde o paciente depende de cadeira de rodas para qualquer locomoção. Este retardamento no avanço da incapacidade foi observado em pacientes com ou sem exacerbações e em todos os níveis de incapacidade investigados (EDSS - escala expandida do grau de incapacidade - 3 a 6,5).^{1,2}

Tanto os pacientes portadores de Esclerose Múltipla recorrente-remitente quanto os portadores de Esclerose Múltipla secundária progressiva que receberam Extavia® apresentaram redução na frequência (30%) e na gravidade das exacerbações clínicas, bem como um prolongamento do intervalo sem surtos. O número de hospitalizações e a utilização de esteroides devido à doença foram reduzidos.^{3,4,5,6,7,8,9}

Adicionalmente, tanto na Esclerose Múltipla recorrente-remitente, quanto na forma secundária progressiva, Extavia® demonstrou efeito benéfico significativo sobre a extensão das lesões (avaliado por Imagem por Ressonância Magnética – IRM, ponderada em T2) e novas lesões ativas tanto em pacientes que apresentam EMRR (avaliado a cada 6 semanas por IRM) quanto em pacientes que apresentam EMSP (avaliado mensalmente por IRM ponderada em T1, realçada por gadolínio, do 1º ao 6º mês e do 19º ao 24º mês de tratamento). Sabe-se que existe correlação entre o aumento da extensão das lesões avaliadas por IRM e o aumento da incapacidade avaliada pela escala expandida do grau de incapacidade (EDSS).^{10,11,12,13,14,15}

Referências Bibliográficas

1. EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 66-69

-
- US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 083
2. EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 69-71
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084-085
3. EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1931-1933
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 066-067
4. EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 72-73
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 085-086 (ref. gg)
5. US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 086-094
6. EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1949
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 91
7. EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 80
8. EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1923-1924
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 56-57
9. EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2: 80
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 094
10. EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1936-1939
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 071-073
11. EU: Clinical research report AY76 (supplemental SP-MS dataset), Third Annual Reassessment Report. Nov. 1998; Vol. 3: 63-66
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 090 (ref. ii)
12. US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084-085
13. EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1962-1965
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 074
14. EU: Clinical research report AY76, Third Annual Reassessment Report. Nov. 1998; Vol. 3: 63-66
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 091 (ref. jj)
15. US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 085-086

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: citocinas, interferonas. **Código ATC:** L03AB08

➤ Farmacodinâmica

As interferonas pertencem à família das citocinas (proteínas naturais) e possuem pesos moleculares em torno de 15.000 a 21.000 daltons. Os três grupos principais de interferonas foram classificados em alfa, beta e gama. Alfainterferona, betainterferona e gamainterferona apresentam atividades biológicas que se sobrepõem, apesar de serem, também, distintas. As atividades biológicas da betainterferona 1b são restritas à espécie e, portanto, as informações farmacológicas mais pertinentes baseiam-se em estudos efetuados em culturas de células humanas ou em estudos in vivo em seres humanos.

Foi demonstrado que a betainterferona 1b possui atividade antiviral e imunorreguladora. Os mecanismos pelos quais a betainterferona 1b exerce sua ação na Esclerose Múltipla não estão totalmente esclarecidos. Entretanto, sabe-se que as propriedades da betainterferona 1b, como modificador de resposta biológica, são mediadas pela sua interação com receptores celulares específicos encontrados na superfície de células humanas. A ligação da betainterferona 1b a estes receptores induz a expressão de certo número de produtos de genes, os quais se acredita serem os mediadores das ações biológicas da betainterferona 1b. Alguns destes produtos foram avaliados no soro e em frações celulares de sangue colhido de pacientes tratados com betainterferona 1b. A betainterferona 1b diminui a afinidade de ligação e aumenta a interiorização e degradação do receptor de gamainterferona. A betainterferona 1b também aumenta a atividade supressora das células mononucleares do sangue periférico.

Não foram realizadas investigações isoladas com referência à influência de Extavia® sobre o sistema cardiovascular, respiratório e sobre a função de órgãos endócrinos.

➤ **Farmacocinética**

Os níveis séricos de Extavia® foram avaliados em pacientes e em voluntários por meio de ensaio biológico não completamente específico. Após a administração subcutânea da dose recomendada de 0,25 mg, as concentrações séricas de Extavia® são baixas ou não detectáveis. Portanto, não há informações disponíveis sobre a farmacocinética de Extavia® em pacientes que apresentam EM (Esclerose Múltipla) tratados com a dose recomendada.

Níveis séricos máximos de aproximadamente 40 UI/mL foram encontrados após 1 a 8 horas de injeção subcutânea de 0,5 mg de Extavia® em voluntários sadios. Pelos resultados de vários ensaios efetuados com administração intravenosa de betainterferona 1b, estimou-se que a média da taxa de depuração e da meia-vida da fase de eliminação do soro seriam de, no máximo, 30 mL/min/kg e de 5 horas, respectivamente.

As injeções de Extavia® em dias alternados não promovem aumento no nível sérico e a farmacocinética não parece ser alterada durante a terapia.

Após administração subcutânea em voluntários sadios de 0,25 mg de Extavia®, em dias alternados, os níveis de marcadores de resposta biológica (neopterina, microglobulina beta-2 e a citocina imunossupressora IL-10) aumentaram significativamente acima dos níveis da linha de base dentro de 6 a 12 horas após a primeira dose de Extavia®. Os níveis de marcadores de resposta biológica alcançaram pico entre 40 e 124 horas e permaneceram elevados acima da linha de base durante os 7 dias (168 horas) do período de estudo. A relação entre os níveis séricos de betainterferona 1b ou os níveis de marcadores de resposta biológica induzida e o mecanismo pelo qual Extavia® exerce seus efeitos na Esclerose Múltipla é desconhecido.

➤ **Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos de toxicidade aguda. Uma vez que roedores não reagem à betainterferona humana, a avaliação do risco foi baseada em estudos de doses repetidas realizados em macacos *Rhesus*. Foi observada hipertermia transitória, assim como elevação transitória significativa nos linfócitos e diminuição transitória significativa em trombócitos e neutrófilos segmentados. Não foram conduzidos estudos de longa duração. Os estudos reprodutivos em macacos *Rhesus* mostraram toxicidade materna e aumento na taxa de abortamento. Não ocorreu malformação nos animais sobreviventes. Não foram conduzidas investigações sobre a fertilidade. Não foi observada influência no ciclo estral em macacos. Em um único estudo de genotoxicidade (teste de Ames) não foram observados efeitos mutagênicos. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. Em um teste de transformação celular in vitro não houve indicação de potencial tumorigênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Extavia® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante ou a qualquer excipiente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Distúrbios psiquiátricos

Pacientes que venham a ser tratados com Extavia® devem ser informados que podem ocorrer distúrbios depressivos e ideias suicidas como efeitos secundários do tratamento (ver “Reações adversas”), devendo comunicar imediatamente ao médico a ocorrência destes sintomas. Em casos raros, estes sintomas podem resultar em tentativa de suicídio. Pacientes que apresentam depressão e ideias suicidas devem ser monitorados cuidadosamente e, nesses casos, deve-se considerar a interrupção do tratamento.

Em dois estudos clínicos controlados envolvendo 1.657 pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva, não houve quaisquer diferenças significativas entre pacientes tratados com Extavia® e aqueles tratados com placebo, com relação à depressão e ideias suicidas. Entretanto, como não se pode excluir que o tratamento com Extavia® possa estar associado com a ocorrência de depressão e ideias suicidas em determinados pacientes, o medicamento deve ser administrado com cuidado aos pacientes com história ou diagnóstico de distúrbios depressivos ou com ideias suicidas. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com Extavia® se esses eventos se desenvolverem durante a terapia.

Este produto contém albumina humana, um derivado de sangue humano. Baseado em um mapeamento efetivo do doador e processos de fabricação do produto, existe um risco extremamente remoto para a transmissão de doenças virais. O risco teórico para a transmissão da doença de *Creutzfeld-Jacob* também é considerado extremamente remoto. Nenhum caso de transmissão de doença viral ou doença de *Creutzfeld-Jacob* foi identificado para a albumina.

Extavia® deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de convulsões.

- Testes laboratoriais

Além dos testes de laboratório requeridos normalmente para o monitoramento de pacientes com Esclerose Múltipla, é recomendada a realização dos seguintes testes, antes do início e no período após a introdução do tratamento em intervalos regulares, e depois periodicamente na ausência de sintomas clínicos (ver “Reações adversas”): hemograma completo e leucograma diferencial, contagem de plaquetas e bioquímica do sangue incluindo testes de função hepática (p. ex.: ASAT (TGO), ALAT (TGP) e γ GT).

São recomendados testes periódicos da função tireoidiana nos pacientes com história de disfunção da tireoide ou com indicação clínica.

Pacientes com anemia, trombocitopenia, leucopenia (isolada ou em conjunto com outras alterações) podem requerer monitoração mais intensa da contagem diferencial de células sanguíneas (completo) e contagem de plaquetas.

- Distúrbios hepatobiliares

Durante os ensaios clínicos, ocorreram casos muito frequentes de elevações assintomáticas de transaminases séricas, na maior parte das vezes leve e transitória, em pacientes tratados com Extavia® (ver “Reações adversas”).

Assim como para outras betainterferonas, foram relatados casos de lesão hepática grave, incluindo falência hepática. Os eventos mais graves frequentemente ocorreram em pacientes que utilizavam outros fármacos ou substâncias hepatotóxicas ou na presença de condições médicas graves concomitantes (p. ex.: doença maligna com metástase, infecção grave e septicemia, abuso de bebidas alcoólicas).

Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de lesão hepática. A ocorrência de elevação nos níveis de transaminases séricas deve ser investigada e monitorada minuciosamente. Se os níveis tornarem-se significativamente elevados ou se existirem sintomas clínicos associados, como desenvolvimento de icterícia, deve-se considerar a interrupção do tratamento com Extavia®. Na ausência de evidência clínica de lesão hepática e após normalização das enzimas hepáticas, pode-se considerar a reintrodução do tratamento com acompanhamento apropriado da função hepática.

- Distúrbios cardíacos

Deve ser utilizado com cuidado em pacientes com doença cardíaca pré-existente significativa, como falência cardíaca congestiva, doença coronária arterial ou arritmias. Enquanto não há evidência de um potencial cardiotoxico direto de Extavia®, estes pacientes devem ser monitorados com relação ao agravamento de suas condições cardíacas. Isso se aplica particularmente durante o início do tratamento com Extavia®, onde sintomas parecidos com a gripe, comumente associados com betainterferonas, exercem stress cardíaco por meio de febre, calafrios e taquicardia. Isto pode agravar os sintomas cardíacos em pacientes com significativas doenças cardíacas pré-existentes.

Durante o período de pós-comercialização relatos muito raros foram recebidos sobre o agravamento do status cardíaco em pacientes com doenças cardíacas significativas pré-existentes, temporariamente associados ao início da terapia com Extavia®.

Foram relatados casos de cardiomiopatia: caso isto ocorra e haja suspeita de que esteja relacionado com o uso de Extavia®, o tratamento deve ser interrompido.

- Distúrbios gastrointestinais

Foram relatados casos de pancreatite, frequentemente associada à hipertrigliceridemia, com o uso de Extavia® (ver “Reações adversas”).

- Investigações/Imunogenicidade

Como todas as proteínas terapêuticas, há um potencial de imunogenicidade (ver “Reações adversas”). A decisão para continuar ou descontinuar o tratamento deve ser baseada mais em relação a todos os aspectos do status da doença do paciente que somente no status da atividade de neutralização.

- Distúrbios no sistema imunológico

A administração de citocinas aos pacientes com gamopatia monoclonal pré-existente foi associada com o desenvolvimento de síndrome de extravasamento capilar sistêmico, com sintomas que se assemelham ao choque e evolução fatal.

- Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade (reações agudas e graves tais como broncoespasmo, anafilaxia e urticária).

Foi observada necrose no local da injeção em pacientes tratados com Extavia® (ver “Reações adversas”). Esta necrose pode ser extensa e pode envolver a fáscia muscular, assim como tecido adiposo e, portanto, pode resultar em formação de cicatriz. Ocasionalmente são necessários debridamento e, menos frequentemente, enxerto de pele; o restabelecimento pode levar até 6 meses.

O paciente deve ser orientado a consultar seu médico antes de continuar com as injeções de Extavia® se apresentar qualquer ruptura na pele que possa estar associada com edema ou drenagem do líquido no local da injeção.

Se o paciente apresentar lesões múltiplas, o tratamento com Extavia® deve ser interrompido até que o restabelecimento tenha ocorrido. Pacientes com lesões isoladas podem continuar com o uso do medicamento desde que a necrose não seja muito ampla, uma vez que alguns pacientes obtiveram cicatrização da necrose durante o uso de Extavia®.

Para minimizar o risco de necrose no local da injeção os pacientes devem ser orientados a:

- utilizar técnica asséptica de injeção;
- alternar os locais de injeção a cada aplicação.

O procedimento de autoadministração deve ser revisto periodicamente, especialmente se houver ocorrido reações no local da injeção.

Microangiopatia trombótica

Casos de microangiopatia trombótica (MAT), que se manifesta como púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica, incluindo casos fatais, foram relatados com medicamentos com betainterferona, incluindo Extavia®. Foram relatados casos por várias semanas a anos após o início de medicamentos com betainterferona, Descontinue Extavia® se ocorrerem sintomas clínicos e achados laboratoriais consistentes com MAT e e conduza como clinicamente adequado.

Excipientes especiais

Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por mL, ou seja, é essencialmente livre de sódio.

Seringa preenchida e pacientes sensíveis ao látex

A tampa removível da seringa preenchida de Extavia® contém um derivado do látex de borracha natural. Embora o derivado do látex de borracha natural não seja detectado na tampa, a segurança do uso da seringa preenchida de Extavia® em pacientes sensíveis ao látex não foi estudada.

- Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram investigados.

Em pacientes suscetíveis, os efeitos adversos relacionados ao SNC associados com o uso de Extavia® podem influenciar a habilidade de dirigir e utilizar máquinas.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

Não é conhecido se Extavia® pode causar lesão fetal quando administrado às mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva humana. Em estudos clínicos controlados foram observados abortamentos espontâneos em pacientes com Esclerose Múltipla. Nos ensaios em macacos *Rhesus*, comprovou-se que a betainterferona 1b humana recombinante é embriotóxica, causando aumento na taxa de abortamento com as doses mais altas (para resultados pré-clínicos, ver “Dados de segurança pré-clínica”). Portanto, mulheres em idade fértil devem adotar medidas contraceptivas apropriadas. Se a paciente engravidar ou planejar engravidar durante a administração de Extavia®, ela deve ser informada sobre os riscos potenciais e deve ser recomendada a suspensão do tratamento (para resultados pré-clínicos, ver “Dados de segurança pré-clínica”).

- Lactação

Não se sabe se a betainterferona 1b é excretada com o leite materno humano. Devido à ocorrência potencial de reações adversas graves em crianças sendo amamentadas, deve-se decidir entre a interrupção da amamentação ou do tratamento com Extavia®.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos sistematizados de interação de Extavia® com outros medicamentos.

Não se conhece o efeito de Extavia® no metabolismo de medicamentos em pacientes com Esclerose Múltipla. A terapêutica das recidivas com corticosteroides ou ACTH, por períodos de até 28 dias, tem sido bem tolerada nos pacientes em tratamento com Extavia®.

Não foi estudada a administração concomitante de Extavia® com outros imunomoduladores além dos corticosteroides ou ACTH.

Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade de enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em seres humanos e nos animais. Deve-se ter cautela quando Extavia® é administrado em combinação com medicamentos que apresentam estreita margem terapêutica e são largamente dependentes do sistema hepático citocromo P450 para a sua depuração. Deve-se ter cuidado na administração concomitante de medicamentos que tenham efeito sobre o sistema hematopoiético.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Extavia®, antes de ser reconstituído, deve ser guardado em sua embalagem original e deve ser mantido sob refrigeração (temperatura entre 2° a 8°C). Não congelar. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Se após a reconstituição Extavia® não for injetado imediatamente, a solução reconstituída pode ser guardada sob refrigeração (não congelar) por até 3 horas.

Após preparo, manter a solução reconstituída por até 3 horas sob refrigeração (não congelar).

Características físicas

Extavia® é formulado como um liofilizado, branco a quase branco, estéril.

Não utilize Extavia® se houver presença de material particulado ou alteração de cor após reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Método de administração: injeção subcutânea

➤ **ADULTOS**

O tratamento com Extavia® deve ser iniciado com a supervisão de um médico experiente no tratamento da Esclerose Múltipla.

A dose recomendada de Extavia® é de 0,25 mg (8 milhões de UI), contida em 1 mL da solução reconstituída (ver “Instruções de Uso”), devendo ser injetada por via subcutânea, em dias alternados.

Geralmente, a titulação da dose é recomendada no início do tratamento.

Os pacientes devem iniciar o tratamento com 0,0625 mg (0,25 mL), por via subcutânea, em dias alternados, e aumentar a dose gradualmente para 0,25 mg (1,0 mL), em dias alternados. O período de titulação pode ser ajustado de acordo com a tolerabilidade individual.

No estudo em pacientes com um único evento clínico, a dose foi aumentada como mostra a Tabela A⁶.

Tabela A⁶: Esquema posológico de titulação*

Dia de Tratamento	Dose	Volume
1, 3, 5	0,0625 mg	0,25 mL
7, 9, 11	0,125 mg	0,5 mL
13, 15, 17	0,1875 mg	0,75 mL
≥ 19	0,25 mg	1,0 mL

* Esquema de titulação da dose como usado no estudo em pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla. O período de titulação pode ser modificado de acordo com a tolerabilidade de cada paciente.

➤ **Duração do Tratamento**

Até o momento, não se sabe por quanto tempo o paciente deve ser tratado. A eficácia do tratamento para períodos de até 3 anos foi demonstrada em um ensaio clínico controlado. Existem dados de acompanhamento de estudos clínicos realizados sob condições controladas em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente de até 5 anos e em pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva de até 3 anos. Existem dados de acompanhamento não controlado de pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva de até 4,5 anos.

Para Esclerose Múltipla recorrente-remitente, os dados disponíveis de até 5 anos sugerem que a eficácia é mantida durante todo o período de tratamento com Extavia®.

Para Esclerose Múltipla secundária progressiva, a eficácia do tratamento durante um período de 2 anos, com dados limitados para um período de até 3 anos de tratamento, foi demonstrada em estudos clínicos sob condições controladas.

➤ **Crianças e adolescentes**

A eficácia e a segurança de Extavia® não foram investigadas sistematicamente em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Portanto, Extavia® não deve ser administrado a este grupo etário.

➤ **Instruções de uso**

- Incompatibilidade

Na ausência de estudos de incompatibilidade, a solução de Extavia® não deve ser misturada com outros medicamentos.

- Reconstituição

A tampa da seringa preenchida contém um derivado do látex de borracha natural. Portanto, a tampa pode conter látex de borracha natural, e não deve ser manuseada por pessoas sensíveis a essa substância.

Para reconstituição do liofilizado, injetar 1,2 mL do diluente fornecido (cloreto de sódio 0,54%) no frasco-ampola de Extavia®. Dissolver completamente o liofilizado sem agitar.

- Inspeção antes do uso

Não utilize frascos-ampola que apresentarem rachaduras. Inspecionar visualmente a solução antes do uso. Se apresentar material particulado ou alteração de cor, a solução deve ser descartada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Frequentemente foram observados sintomas semelhantes aos gripais (febre, calafrios, artralgia, indisposição geral, sudorese, cefaleia ou mialgia). A ocorrência destes sintomas diminuiu com o passar do tempo.

De modo geral, recomenda-se a titulação da dose no início do tratamento, a fim de aumentar a tolerabilidade ao Extavia® (ver item “Posologia e Modo de Usar”). Sintomas semelhantes aos gripais também podem ser reduzidos com a administração de um anti-inflamatório não esteroide.

Reações no local de injeção (p. ex.: vermelhidão, inchaço, alteração de cor, inflamação, dor, hipersensibilidade, necrose e reações não específicas ocorreram frequentemente após a administração de Extavia®. De modo geral, a incidência de reações no local de injeção diminuiu com o passar do tempo.

Lista tabelada de reações adversas

Os termos das reações adversas aos medicamentos foram baseados no MedDRA (versão 9.1).

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação e seus sinônimos ou condições relacionadas.

As frequências de reações adversas ao medicamento* Extavia® relatadas estão resumidas na tabela abaixo.

As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$) e comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). As reações adversas identificadas somente durante a vigilância na pós-comercialização, e para as quais uma frequência não pode ser estimada, estão listadas abaixo de “frequência desconhecida”.

Classificação por Sistema Corpóreo	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Frequência desconhecida
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Contagem de linfócitos diminuída ($< 1500/\text{mm}^3$) ^x , Contagem de células brancas diminuída ($< 3000/\text{mm}^3$) ^x ,	Linfoadenopatia	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia, Microangiopatia trombótica

	Contagem absoluta de neutrófilos diminuída (< 1500/mm ³) ^x		
Distúrbios do sistema imunológico			Reações anafiláticas, Síndrome do extravasamento capilar sistêmico em gamopatia monoclonal pré-existente
Distúrbios endócrinos			Distúrbios na tireoide, Hipertireoidismo, Hipotireoidismo
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Aumento de triglicérides no sangue, Anorexia, Redução de peso, Aumento de peso
Distúrbios psiquiátricos			Depressão, Tentativa de suicídio, Confusão, Ansiedade, Instabilidade emocional
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, Insônia, Descoordenação		Convulsão, Tontura
Distúrbios cardíacos			Cardiomiopatia, Taquicardia, Palpitação
Distúrbios vasculares		Hipertensão	Vasodilatação
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Dispneia	Broncoespasmo
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal		Náusea, Vômito, Pancreatite, Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferase (ALAT > 5 vezes a linha basal) ^x	Aumento de aspartato aminotransferase (ASAT > 5 vezes a linha basal) ^x	Aumento de bilirrubina no sangue, Aumento da gama-glutamilttransferase, Lesão hepática (incluindo hepatite), Falência hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea, Distúrbio na pele		Urticária, Alopecia, Prurido, Alteração de cor na pele
Distúrbios musculoesqueléticos, dos tecidos conjuntivos e ossos	Mialgia, Hipertonia		Artralgia, Lúpus eritematoso induzido por medicamentos
Distúrbios renais e urinários	Incontinência urinária		
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Impotência ^b , Metrorragia ^a	Distúrbio menstrual, Menorragia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações no local de injeção (vários tipos ^o), Sintomas semelhantes aos gripais (complexo ^s), Dor, Febre, Calafrios, Edemas periféricos, Astenia	Necrose no local de injeção, Dor no peito, Indisposição	Sudorese

* “Reações adversas ao medicamento” foram definidas baseadas em incidências comparativas: qualquer evento adverso que ocorreu em pacientes tratados com Extavia® com uma frequência de pelo menos 2% acima do observado em pacientes tratados com placebo, este foi considerado possivelmente relacionado ao Extavia®, independente da causalidade originalmente associada nos relatórios de caso individuais.

^x anormalidade laboratorial

^a mulheres na pré-menopausa

^b homens

^o “Reação no local de injeção (vários tipos)” compreende todos os eventos adversos que ocorrem no local da injeção (exceto necrose no local da injeção), p. ex. os seguintes termos: reação no local de injeção, hemorragia no local de injeção, hipersensibilidade no local de injeção, inflamação no local de injeção, intumescimento no local de injeção, dor no local de injeção, edema no local de injeção e atrofia no local de injeção.

[§] “Complexo de sintomas semelhantes aos gripais” denota a síndrome gripal e/ou uma combinação de pelo menos duas reações adversas de febre, calafrios, mialgia, indisposição e sudorese.

Descrição das reações adversas selecionadas

Investigações/Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas com finalidade terapêutica, há um potencial para imunogenicidade. Em estudos clínicos controlados, foram coletadas amostras de soro a cada 3 meses (no estudo com pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a cada 6 meses) para monitorar o desenvolvimento dos anticorpos ao Extavia®. Em diferentes estudos clínicos controlados, observou-se que entre 23% e 41% dos pacientes desenvolveram atividade neutralizante à betainterferona 1b do soro, confirmada ao menos por dois títulos positivos consecutivos; destes pacientes, entre 43% e 55% foram convertidos, de maneira estável, ao status negativo para anticorpo, baseado em dois títulos negativos consecutivos, durante o período de observação subsequente do estudo respectivo.

Em estudo com pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a atividade neutralizante medida a cada 6 meses foi observada pelo menos uma vez em 32% (89 pacientes) dos pacientes imediatamente tratados com Extavia®; destes, 60% (53 pacientes) retornaram ao status negativo baseado na última análise disponível dentro do período de 5 anos. Dentro do período de estudo de 5 anos, o desenvolvimento da atividade neutralizante não foi associado com redução da eficácia clínica (no que diz respeito ao tempo para chegar a Esclerose Múltipla clinicamente definida – EMCD, tempo para a progressão confirmada da escala expandida do grau de incapacidade – EDSS e índice de remissão).

Não foi demonstrado qualquer efeito atenuador consistente nos resultados clínicos, relacionado a presença de anticorpos neutralizantes no decorrer dos estudos, parâmetros de eficácia, diferentes abordagens estatísticas e diversas definições de status positivo para o anticorpo neutralizante. Os eventos adversos não foram associados com o desenvolvimento da atividade neutralizante.

A decisão para continuar ou interromper o tratamento deve ser baseada mais em relação a todos os aspectos do status da doença do paciente do que somente no status da atividade neutralizante.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A betainterferona 1b foi administrada em pacientes adultos com câncer, em doses individuais de até 5,5 mg (176 milhões de UI), por via IV, 3 vezes por semana, sem que fossem observados eventos adversos graves que comprometessem as funções vitais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1081

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ:56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach - Alemanha

Seringa preenchida com diluente fabricada por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co.KG
Ravensburg, Alemanha

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 14.07.16
2016-PSB/GLC-0836-s
VPS5

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/05/2016	1759227/16-5	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/05/2016	1759227/16-5	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/05/2016	- Apresentações - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	- 9,6 MUI 15 COLOURLESS GLASS VIALS + 15 SYRINGES (2,25) X 1,2 ML
							- Apresentações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS3	
12/08/2016	2180311161	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2016	2180311161	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	- 9,6 MUI 15 COLOURLESS GLASS VIALS + 15 SYRINGES (2,25) X 1,2 ML
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS4	

14/04/2021	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/2021	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/2021	- NA	VP4	9,6 MUI PÓ LIOF INJ CT 15 FA VD INC + 15 SER (2,25 ML) VD INC DIL X 1,2 ML
							- Reações adversas	VPS5	